

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Preeklampsia

2.1.1 Definisi

Preeklampsia adalah hipertensi dalam kehamilan yang terjadi pada usia kehamilan lebih dari 20 minggu yang disertai dengan satu atau lebih kriteria yaitu proteinuria, disfungsi organ ibu, atau pertumbuhan janin terhambat (PJT). Hipertensi gestasional adalah peningkatan tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg atau diastolik ≥ 90 mmHg, atau keduanya, pada dua pemeriksaan setidaknya 4 jam setelah usia kehamilan 20 minggu pada wanita yang memiliki tekanan darah normal sebelumnya. Hipertensi gestasional dikatakan berat jika tekanan darah sistolik mencapai ≥ 160 mmHG atau diastolik mencapai ≥ 110 mmHg atau keduanya (Bernolian, 2019).

Wanita hamil yang mengalami hipertensi tidak selalu disebut mengalami preeklampsia. Diperlukan kriteria-kriteria lain untuk wanita hamil dengan hipertensi disebut mengalami preeklampsia, yaitu umumnya terdapat onset baru proteinuria, tetapi dengan tidak adanya proteinuria yang memenuhi atau melebihi ambang diagnostik, salah satu kriteria berikut ini dapat menetapkan diagnosis: onset baru trombositopenia (< 100.000 per mikroliter), gangguan fungsi hati (peningkatan enzim hati dua kali dari nilai normal), insufisiensi ginjal (konsentrasi serum kreatinin > 1.1 mg/dL, edema paru, atau gangguan visual atau gangguan cerebral. Proteinuria ditentukan dengan ekskresi

300 mg atau lebih protein dalam pengumpulan urin 24 jam atau, rasio protein / kreatinin minimal 0,3 mg / dL merupakan ambang batas setara yang dapat diterima untuk diagnosis karena memiliki kecocokan atau melebihi nilai protein 300 mg dalam pengumpulan urin 24 jam. Pembacaan dipstick 1+ juga mengarah ke proteinuria, tetapi metode kualitatif ini memiliki banyak hasil yang *false positive* dan *false negative*, metode ini dapat digunakan untuk diagnosis bila tidak tersedia metode kuantitatif (Vest & Cho, 2012).

2.1.2 Epidemiologi

Secara global, sebanyak 2-8% kehamilan mengalami kejadian preeklampsia. Angka kejadian di Indonesia sendiri adalah 128.273/tahun atau sekitar 5,3% (Bernolian, 2019). Di Indonesia, preeklampsia merupakan salah satu penyakit yang paling sering menyebabkan kematian. Preeklampsia menempati posisi kedua dibawah perdarahan yang mencapai 28%, preeklampsia 24%, infeksi 11%, komplikasi *purperium* 8%, partus lama 5%, dan abortus 5% (Saraswati & Mardiana, 2016).

2.1.3 Faktor Resiko

Faktor-faktor yang dapat meningkatkan kemungkinan seseorang untuk mendapatkan suatu penyakit disebut dengan factor resiko. Faktor-faktor yang berkaitan dengan preeklamsia seperti obesitas, kehamilan ganda, usia ibu lebih dari 35 tahun, serta ras Afrika–Amerika. Hubungan antara berat badan ibu dan preeklamsia cukup progresif. Risiko ini meningkat dari 4,3% pada perempuan yang

memiliki Indeks Massa Tubuh (IMT) 20 kg/m^2 menjadi 13,3% pada wanita yang memiliki $\text{IMT} > 35 \text{ kg/m}^2$. Insiden hipertensi gestasional meningkat secara signifikan pada wanita dengan kehamilan kembar dibandingkan kehamilan tunggal. (Cunningham, et al., 2014).

Tabel 2.1 Tabel Faktor Resiko Preeklampsia

Faktor Resiko	Resiko relative (interval kepercayaan 95%)
Usia ≥ 40 tahun, Primipara	1.68 (1.23–2.29)
Usia ≥ 40 tahun, multipara	1.68 (1.23–2.29)
Riwayat Keluarga	2.90 (1.70–4.93)
Nullipara	2.91 (1.28–6.61)
Kehamilan multi janin	2.93 (2.04–4.21)
Diabetes	3.56 (2.54–4.99)
Indeks massa tubuh sebelum hamil $\geq 35 \text{ kg/m}^2$	4.29 (3.52–5.49)
Preeklampsia Sebelumnya	7.19 (5.85–8.83)
Sindrom antifosfolipid	9.72 (4.34–21.75)

(Heazell, et al., 2010)

Selain itu Kanagal et al., (2014) menyatakan asupan mineral dan vitamin yang rendah, seperti rendahnya asupan vitamin D dan kalsium juga merupakan factor resiko kejadian preeklampsia. Vitamin D akan mempengaruhi jumlah kalsium yang diserap oleh tubuh sedangkan ketika asupan kalsium rendah, tubuh akan merespon dengan

serangkaian mekanisme untuk mempertahankan kadar ion kalsium serum tetap tinggi. Pada wanita dengan preeklampsia terjadi penurunan konsentrasi kalsium ekstraseluler. Kurangnya konsentrasi kalsium ekstraseluler akan berpengaruh pada sintesis dalam endothelium seperti prostasiklin dan NO. Hal ini berkaitan dengan efek fisiologis yang disebabkan stress oksidatif (Kanagal, et al., 2014).

2.1.4 Etiologi

Preeklampsia merupakan kelainan multisistemik yang berpengaruh pada ibu dan janin. Interaksi abnormal antara trofoblas janin dan desidua ibu, termasuk sel-sel sistem kekebalan tubuh ibu, menyebabkan invasi plasenta yang tidak adekuat dan remodeling vaskular maternal. Umumnya, preeklampsia mengganggu dua komponen:

1. Gangguan implantasi plasenta atau ukuran plasenta yang lebih besar seperti pada kehamilan multifetal.
2. Kelainan respon ibu terhadap heterotif dan fenotif akibat perubahan fisiologi dan metabolisme tubuh selama masa kehamilan menyebabkan disfungsi endotel pembuluh darah dan inflamasi multisistemik (Granger, et al., 2001).

Banyak penelitian yang mencari tau penyebab pasti kejadian preeklampsia, tetapi hingga sekarang masih belum ada penelitina yang dapat menjelaskannya secara pasti. Banyaknya teori yang ada tentang etiologi dan patofisiologi dari preeklampsia membuat penyakit ini mendapat sebutan “the disease of theories”. Banyak peneliti menduga

bahwa preeklampsia merupakan penyakit multifactorial seperti faktor ibu, janin, maupun plasenta.

Faktor-faktor diantaranya yaitu:

1. Invasi trofoblastik abnormal pada pembuluh darah uterus.

Invasi trofoblas ke dalam lapisan otot arteri spiralis normalnya berjalan dengan baik pada kehamilan normal. Hal ini menyebabkan degenerasi lapisan otot arteri spiralis sehingga mengalami distensi dan vasodilatasi. Proses ini sangat penting karena akan menyebabkan penurunan tekanan darah, penurunan resistensi perifer, dan peningkatan aliran darah uteroplasenta. Hal ini menyebabkan pertumbuhan janin berjalan dengan baik karena aliran darah dan perfusi jaringan ke janin yang adekuat. Proses ini disebut remodeling arteri spiralis.

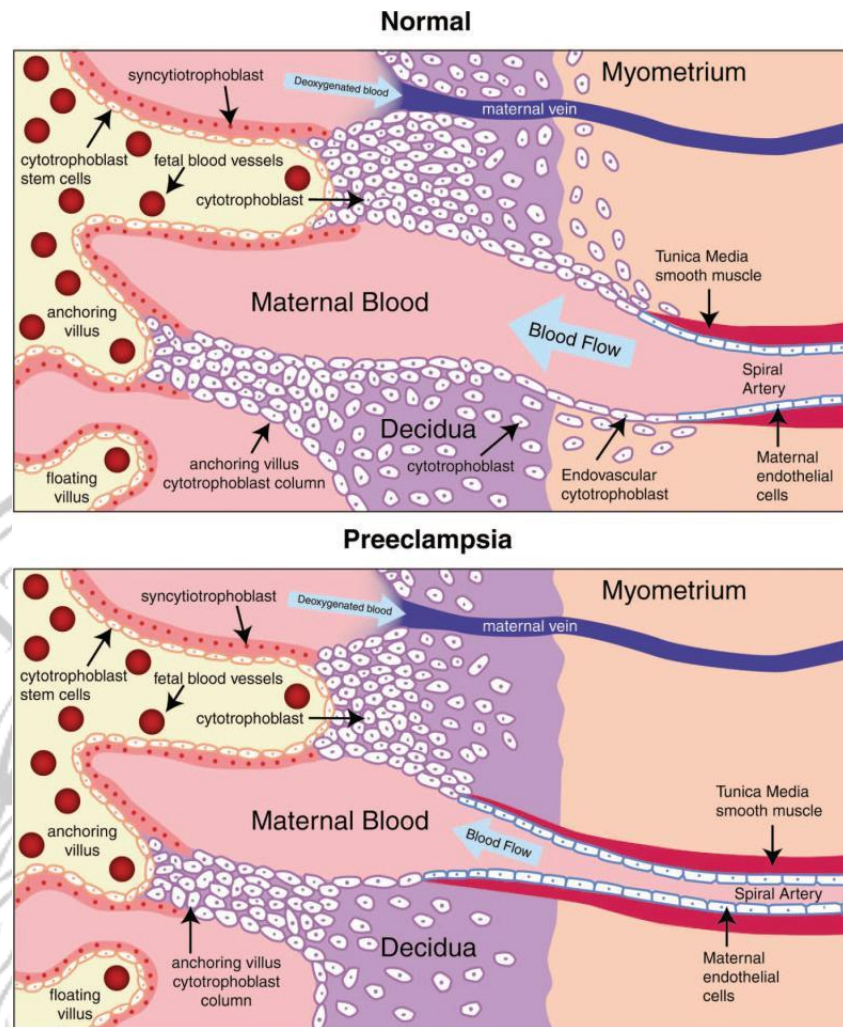
Proliferasi trofoblas akan menginvasi lapisan desidua dan miometrium. Hal ini dilakukan dalam dua tahap. Tahap pertama adalah invasi dari sel-sel proliferasi trofoblas pada arteri spiralis ibu. Invasi ini akan mengganti jaringan elastis pada tunika media serta jaringan otot polos dinding arteri menjadi jaringan fibrinoid. Proses ini selesai pada akhir trimester I dan proses terjadi sampai deciduomyometrial junction (DeCherney, et al., 2011).

Ketika kehamilan mencapai 14-16 minggu akan terjadi fase Istirahat. Selanjutnya tahap kedua akan terjadi invasi sel trofoblas ke dalam lumen arteri spiralis hingga miometrium. Proses akan berulang seperti tahap pertama dan berakhir dengan dinding

pembuluh berdilatasi secara pasif untuk menyesuaikan kebutuhan aliran darah ke janin (DeCherney, et al., 2011).

Ketika terjadi preeklampsia, sel trofoblas tidak menginvasi lapisan otot arteri spiralis. Lapisan otot arteri spiralis akan mengeras yang berakibat arteri spiralis mengalami vasokonstriksi yang menyebabkan aliran darah uteroplasenta terhambat sehingga terjadilah hipoksia dan iskemia.

Preeklampsia dapat terjadi akibat kegagalan pada proses invaginasi plasenta. Bisa terjadi Ketika sel trofoblas tidak menginvasi semua bagian arteri spiralis. Selain itu juga dapat terjadi ketika pada tahap kedua invasi sel trofoblas tidak berjalan secara normal yang menyebabkan arteri spiralis berbentuk dinding muskuloelastis reaktif (DeCherney, et al., 2011).



(Powe, et al., 2011)

Gambar 2.1 Remodeling pembuluh darah pada kehamilan normal dan preeklampsia

Pasien dengan preeklampsia pada arteri spiralis segmen myometrium dapat berkembang arteriosis akut. Hal ini menyebabkan penyempitan bahkan obliterasi pada lumen arteri spiralis yang menyebabkan berkurangnya aliran darah menuju plasenta. Ketika arteri spiralis mengalami kelainan yang menyebabkan terdapatnya resistansi pada arteri tersebut maka terjadilah penurunan perfusi darah ke plasenta akibat gangguan aliran darah di daerah intervili. Hal ini dapat menimbulkan iskemia

dan hipoksia di plasenta yang berakibat terganggunya pertumbuhan bayi intrauterin hingga kematian bayi (DeCherney, et al., 2011).

2. Toleransi imunologi yang maladaptif diantara jaringan maternal, paternal dan fetal.

Teori ini juga merupakan salah satu teori yang diyakini merupakan penyebab dari kejadian preeklampsia oleh sebagian peneliti. Telah terdapat data empiris yang menunjukkan gangguan yang disebabkan oleh sistem imun. Ketika terdapat area yang terganggu pada plasenta akan terjadi pembentukan antibody terhadap antigen yang ada. Hal ini meningkatkan resiko kejadian preeklampsia, terutama pada kehamilan pertama akan lebih tinggi. Antigen parental yang meningkat pada gangguan toleransi dijelaskan dapat menambah resiko preeklampsia. Kehamilan mola contohnya, memiliki angka kejadian preeklampsia onset dini yang lebih tinggi. Janin dengan sindrom patau atau trisomi 13 meningkatkan kemungkinan Ibu untuk mengalami preeklampsia, yaitu dengan resiko 30% sampai 40%. Persamaan yang terjadi pada kasus-kasus tersebut adalah meningkatnya faktor-faktor antiangiogenik dalam serum. Gen faktor ini (sFLT-1) ditemukan di kromosom 13. Namun pada wanita yang pernah terpapar antigen parental pada kehamilan sebelumnya menunjukkan imunitas terhadap preeklampsia. Penelitian di Parkland Hospital tahun 1986 pada 9.000 kehamilan disebutkan bahwa penyakit hipertensi

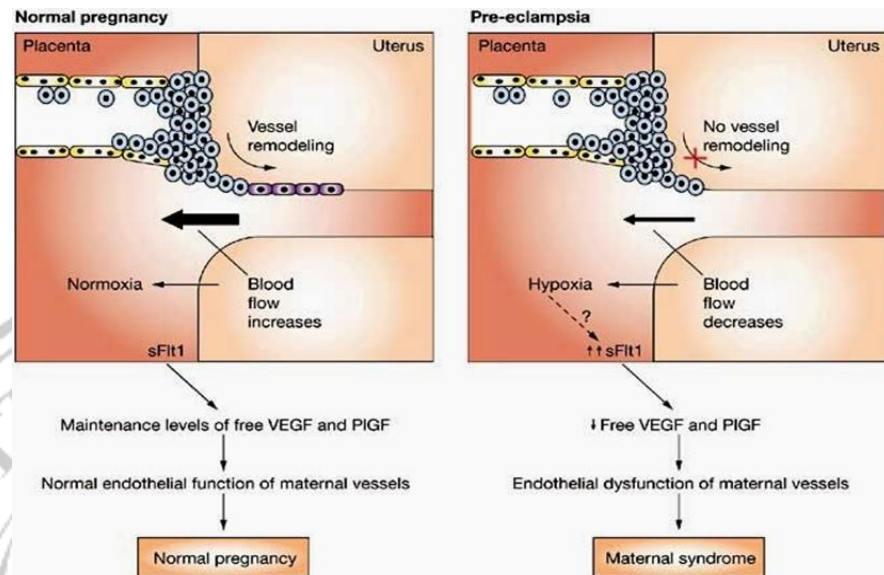
menurun secara bermakna pada perempuan yang sebelumnya pernah aborsi dibandingkan dengan nulipara. Penelitian lain menunjukkan bahwa wanita multipara yang hamil dengan pasangan yang berbeda mempunyai risiko preeklampsia lebih tinggi (Cunningham, et al., 2014).

Terdapat penelitian yang mengkaji bagaimana peran maladaptasi imunitas dalam patofisiologi preeklampsia. Pada awal kehamilan yang akan menjadi preeklampsia, trofoblas ekstravili mengekspresikan penurunan kadar Human Leukosit Antigen G (HLA-G) yang immunosupresif menyebabkan rusaknya vaskularisasi plasenta pada tahap I. Imunogenitas trofoblas selama kehamilan kembali normal, limfosit T-helper (Th) yang diproduksi meningkatkan aktivasi tipe 2. Dengan meningkatnya rasio sel T yaitu Thelper 1 / Thelper 2 menyebabkan peningkatan produksi sitokin proinflamasi. Pada sel Thelper1 menyebabkan peningkatan $TNF\alpha$ dan peningkatan $INF\gamma$ sedangkan pada Thelper 2 menyebabkan peningkatan IL-6 dan penurunan $TGFB1$. (Cunningham, et al., 2014).

3. Maladaptif maternal terhadap perubahan kardiovaskular atau inflamasi pada kehamilan normal.

Invaginasi plasenta yang abnormal diduga menyebabkan perubahan inflamasi akibat perubahan yang terjadi pada tahap I.

Faktor metabolik, anti angiogenik, maupun mediator inflamasi memicu cedera pada endotel. (Cunningham, et al., 2014).

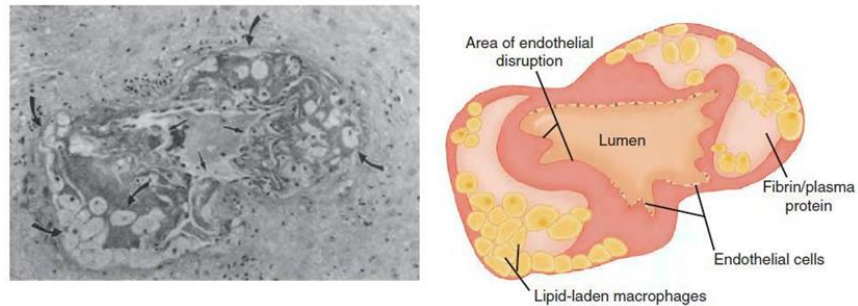


(Cunningham, et al., 2014).

Gambar 2.2 Disfungsi Endotel antara kehamilan normal dan preeklampsia.

Disebutkan bahwa disfungsi endotel disebabkan karena hiperaktivasi dalam sirkulasi maternal. Tumor necrosis factor- α (TNF- α) dan interleukin (IL) memiliki perannya dalam terjadinya stres oksidatif pada wanita hamil dengan preeklampsia. Reactive Oxygen Species (ROS) dan radikal bebas menyebabkan terbentuknya peroksida lemak. Hal ini akan merusak sel endotel, mengubah produksi nitrit oksida, dan mengganggu keseimbangan prostaglandin. Stres oksidatif juga akan meningkatkan produksi sel busa kaya lemak yang terdapat pada aterosclerosis, aktivasi koagulasi mikrovaskular, yang ditandai trombositopenia, dan peningkatan

permeabilitas kapiler yang bermanifestasi klinis edema dan proteinuria (Cunningham, et al., 2014).



(Cunningham, et al., 2014)

Gambar 2.3 Aterosis pada pembuluh darah placentar bed.

Tekanan darah pada populasi yang banyak mengonsumsi buah dan sayuran dengan antioksidan tinggi memperlihatkan hasil yang rendah, sedangkan pada wanita yang mengonsumsi asam askorbat kurang dari 85 mg per hari insiden preeklampsia meningkat dua kali lipat. Populasi dengan asupan kalsium rendah yang diberi suplementasi kalsium akan mendapat sedikit efek dalam menurunkan angka kematian bayi, tetapi tidak berpengaruh pada kejadian preeklampsia (Cunningham, et al., 2014). Paratiroid, kalsitonin dan vitamin D, mempengaruhi pengaturan keseimbangan kalsium. (Belizan & Villar, 1980).

4. Faktor genetik, termasuk gen predisposisi serta pengaruh epigenetik.

Preeklampsia adalah penyakit multifaktorial dan poligenik. Dari hasil penelitian yang dilakukan tahun 2009 terdapat risiko terjadinya preeklampsia pada anak perempuan dengan ibu yang

pernah preeklampsia sebesar 20-40%, pada saudara perempuan dengan preeklampsia 11-37%, dan pada saudara kembar sebesar 22-47%. Nilsson *et al* (2004), menyebutkan adanya komponen genetik untuk terjadinya hipertensi gestasional disertai preeklampsia. Pada kembar monozigotik perempuan angka kejadian preeklampsia meningkat sampai dengan 60%.

Kecenderungan hereditas ini merupakan interaksi ratusan gen yang diwariskan, baik ibu maupun ayah, yang mengontrol fungsi metabolik dan enzimatis di setiap organ. Dengan demikian manifestasi klinis setiap perempuan penderita preeklampsia akan menempati spektrum yang dibahas pada konsep gangguan dua tahap. Dalam hal ini ekspresi fenotip akan berbeda meskipun genotip sama karena dipengaruhi interaksi dengan faktor lingkungan (Cunningham, et al., 2014).

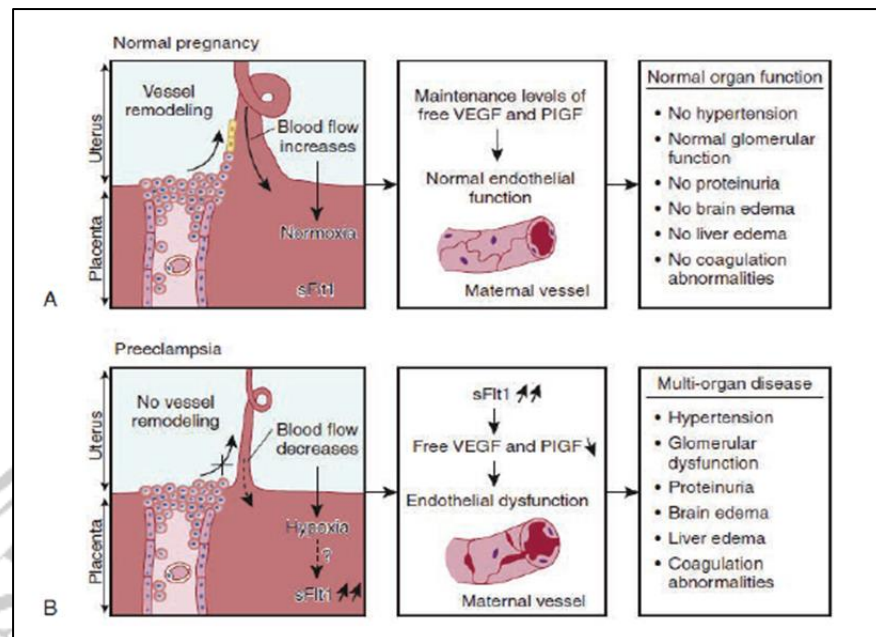
2.1.5 Patofisiologi

Tahapan dari patofisiologi preeklampsia dibagi menjadi dua, yaitu pada perubahan perfusi plasenta dan sindrom maternal. Tahap pertama terjadi kurang lebih 20 minggu pertama kehamilan. Pada fase ini terjadi abnormalitas remodelling pada arteri spiralis. Abnormalitas ini dimulai pada saat perkembangan plasenta, diikuti produksi substansi yang jika mencapai sirkulasi maternal menjadi sindrom maternal. Tahap ini merupakan tahap kedua atau disebut juga fase sistemik. Fase ini merupakan fase klinis preeklampsia, dengan elemen

pokok respons inflamasi sistemik maternal dan disfungsi endotel (Myrtha, 2015).

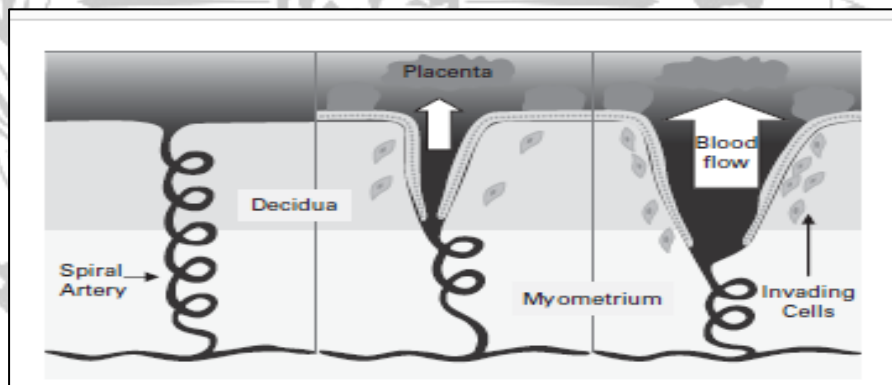
Pada kehamilan preeklampsia, invasi arteri uterina ke dalam plasenta dangkal, aliran darah akan berkurang, menyebabkan iskemi plasenta pada awal trimester kedua. Hal ini mencetuskan pelepasan faktor-faktor pada plasenta yang akan menyebabkan terjadinya kelainan multisistem pada ibu. Pada wanita dengan penyakit mikrovaskuler, seperti hipertensi, diabetes melitus, dan penyakit kolagen, didapatkan peningkatan insiden preeklampsia, mungkin preeklampsia ini didahului gangguan perfusi plasenta (Myrtha, 2015).

Selain itu, didapatkan perubahan irama sirkadian normal, yaitu tekanan darah sering kali lebih tinggi pada malam hari disebabkan peningkatan aktivitas vasokonstriktor simpatis, yang akan kembali normal setelah persalinan. Hal ini mendukung penggunaan metildopa sebagai antihipertensi. Tirah baring sering dapat memperbaiki hipertensi pada kehamilan, mungkin karena perbaikan perfusi uteroplacenta (Myrtha, 2015).



(Myrtha, 2015)

Gambar 2.4 Hipotesis tentang Peranan soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) pada Preeklampsia.

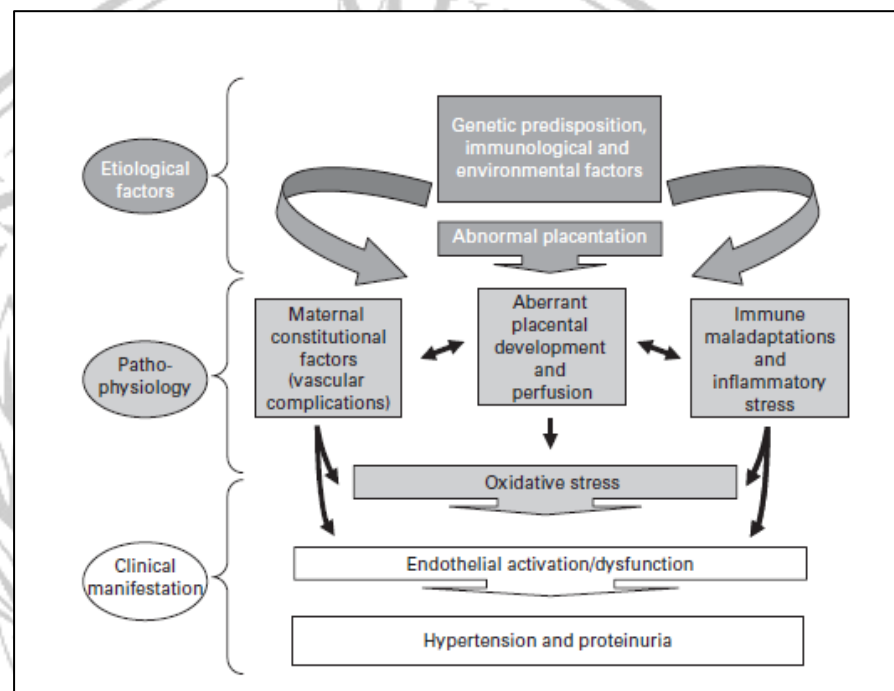


(Heazell, et al., 2010)

Gambar 2.5 Abnormal Plasentasi pada Preeklampsia

Dalam perkembangan plasenta yang normal, sel invasif yang berasal dari plasenta menginvasi arteri spiralis uterus ibu, mengubah pembuluh darah yang kaku dan kecil (gambar kiri) menjadi pembuluh

darah yang elastis dan besar, yang mampu memberikan perfusi adekuat untuk mendukung perkembangan janin (gambar kanan). Pada preeklampsia, invasi sel plasenta terganggu dan arteri spiralis tetap sebagai pembuluh darah kaku dengan kaliber kecil (gambar tengah). Hal ini dapat menyebabkan plasenta tidak mendapat perfusi adekuat dan / atau terjadi iskemik (Heazell, et al., 2010).



(Heazell, et al., 2010)

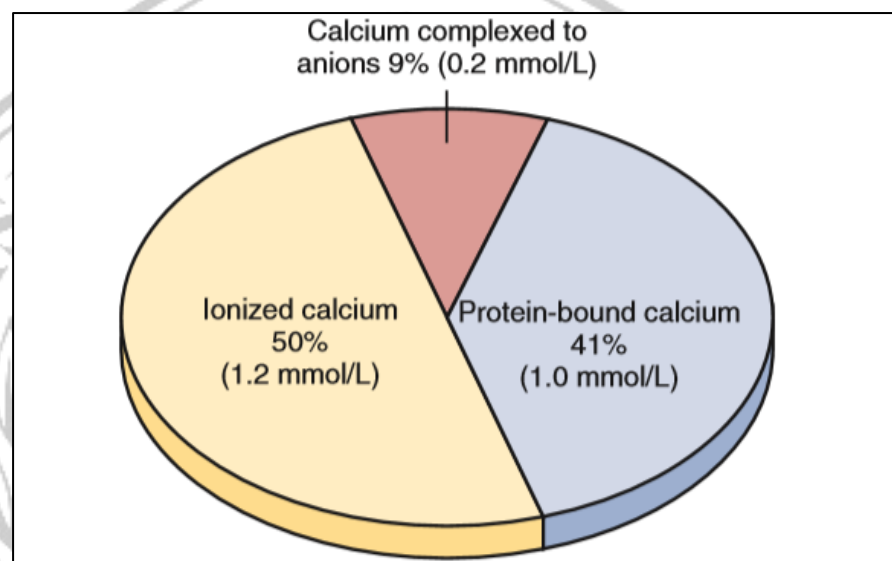
Gambar 2.6 Etiologi dan patomekanisme Preeklampsia.

2.2 Kalsium

2.2.1 Definisi

Kalsium merupakan zat gizi mikro yang dibutuhkan oleh tubuh dan mineral yang paling banyak terdapat dalam tubuh, yaitu 1,5-2% dari berat badan orang dewasa. (Almatsier, 2001) Kalsium dalam plasma terdapat dalam tiga bentuk, sekitar 41 persen (1mmol/L) kalsium bergabung dengan

protein plasma dan bentuk ini tidak dapat berdifusi melalui membran kapiler. Sekitar 9% kalsium (0,2 mmol/L) dapat berdifusi melalui membran kapiler, namun bergabung dengan zat anionik plasma dan cairan interstisial (contohnya, sitrat dan fosfat) sedemikian rupa sehingga tidak terionisasi. Sisa 50 persen kalsium dalam plasma dapat berdifusi melalui membran kapiler dan terionisasi (Hall, 2016).



(Hall, 2016)

Gambar 2.7 Distribusi kalsium dalam tubuh.

2.2.2 Sumber

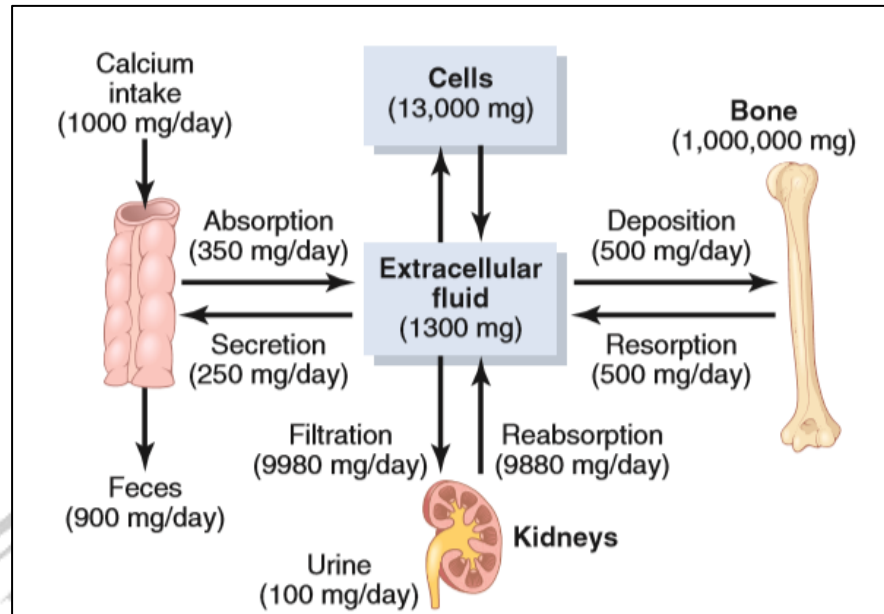
Sumber kalsium yang baik adalah susu, yogurt, keju, ikan teri, kacang-kacangan, tahu dan sayuran hijau. Tidak semua kalsium dalam makanan dapat dengan mudah diserap dari usus. Kalsium yang paling mudah diserap ditemukan dalam produk susu (72%), sayuran (7%), biji-bijian (5%), kacang-kacangan (4%), buah (3%), buah (3%), protein (3%) (Khaing, et al., 2017; Farajian-Mashhadi, et al., 2019).

2.2.3 Fungsi

Sebagai elektrolit, ion kalsium memainkan peran penting dalam proses fisiologis dan biokimia organisme dan sel: dalam jalur transduksi sinyal di mana mereka bertindak sebagai pembawa pesan kedua; dalam pelepasan neurotransmitter dari neuron; dalam kontraksi semua jenis sel otot; sebagai kofaktor dalam banyak enzim. Ion kalsium di luar sel penting untuk menjaga perbedaan potensial melintasi membran sel yang dapat dieksitasi, sintesis protein, dan pembentukan tulang (Khaing, et al., 2017).

2.2.4 Metabolisme

Kadar kalsium dalam plasma ditentukan oleh absorpsi kalsium pada saluran cerna, reabsorpsi kalsium pada tulang dan pengeluaran kalsium melalui tinja, urin, dan keringat. Pengaturan keseimbangan kalsium dipengaruhi oleh hormon paratiroid, kalsitonin dan vitamin D. Konsumsi rata-rata kalsium normalnya adalah sekitar 1000mg/hari atau setara dengan 1liter susu. Normalnya ion kalsium akan sulit diabsorpsi di usus, tetapi vitamin D dapat meningkatkan absorpsi kalsium di usus sekitar 35% (350mg/hari) dan sisanya akan diekskresikan melalui tinja. 250mg kalsium tambahan akan memasuki usus melalui getah sekresi cerna dan sel mukosa yang terlepas. Jadi sekitar 90% konsumsi kalsium harian akan diekskresikan ke dalam tinja. Pada keadaan normal, ginjal akan mereabsorpsi 99% kalsium yang terfiltrasi dan 100mg dari kalsium yang masuk akan diekskresikan ke dalam urin (Hall, 2016).



(Hall, 2016)

Gambar 2.8 Pertukaran kalsium antar berbagai kompartemen jaringan.

2.2.5 Nilai Normal

Nilai normal kadar kalsium adalah sebagai berikut: kalsium total 8,9-10,9 mg/dL (2,2-2,5 mmol/L), kalsium yang terikat protein 4,1-4,7 mg/dL (1,0-1,2 mmol/L); kalsium yang terionisasi 4,1-4,7 mg/dL (1,0-1,2 mmol/L) ; kalsium kompleks 0,7-0,8 mg/dL (0,18-1,2 mmol/L). Nilai untuk kalsium total dibawah 8,9 mg/dL (2,2 mmol/L) menunjukkan hipokalsemia dan nilai diatas 10,1 mg/dL (2,5 mmol/L) menunjukkan hiperkalsemi (Agus et al, 2014).

Kebutuhan kalsium akan meningkat pada saat hamil karena digunakan untuk mengganti cadangan kalsium ibu guna pembentukan jaringan baru pada janin. Apabila konsumsi kalsium tidak mencukupi maka akan berakibat meningkatkan risiko ibu mengalami preeklampsia. Selain itu ibu akan mengalami pengeroposan tulang dan

gigi. Perhatian khusus agar diberikan pada ibu hamil usia remaja oleh karena masih dalam periode pertumbuhan yang memerlukan kalsium lebih banyak.

Panduan yang dikeluarkan oleh WHO (2018) merekomendasikan kalsium rutin sebanyak 1,5 – 2,0gram elemen kalsium perhari. Frekuensi pemberian setiap hari, terbagi menjadi tiga dosis (dianjurkan dikonsumsi mengikuti waktu makan). Lama konsumsi adalah semenjak kehamilan 20 minggu hingga akhir kehamilan. Pemberian konsumsi kalsium di anjurkan untuk ibu hamil terutama dengan risiko tinggi untuk terjadi hipertensi pada kehamilan dan di daerah dengan asupan kalsium yang rendah. (WHO, 2018).

2.3 Vitamin D

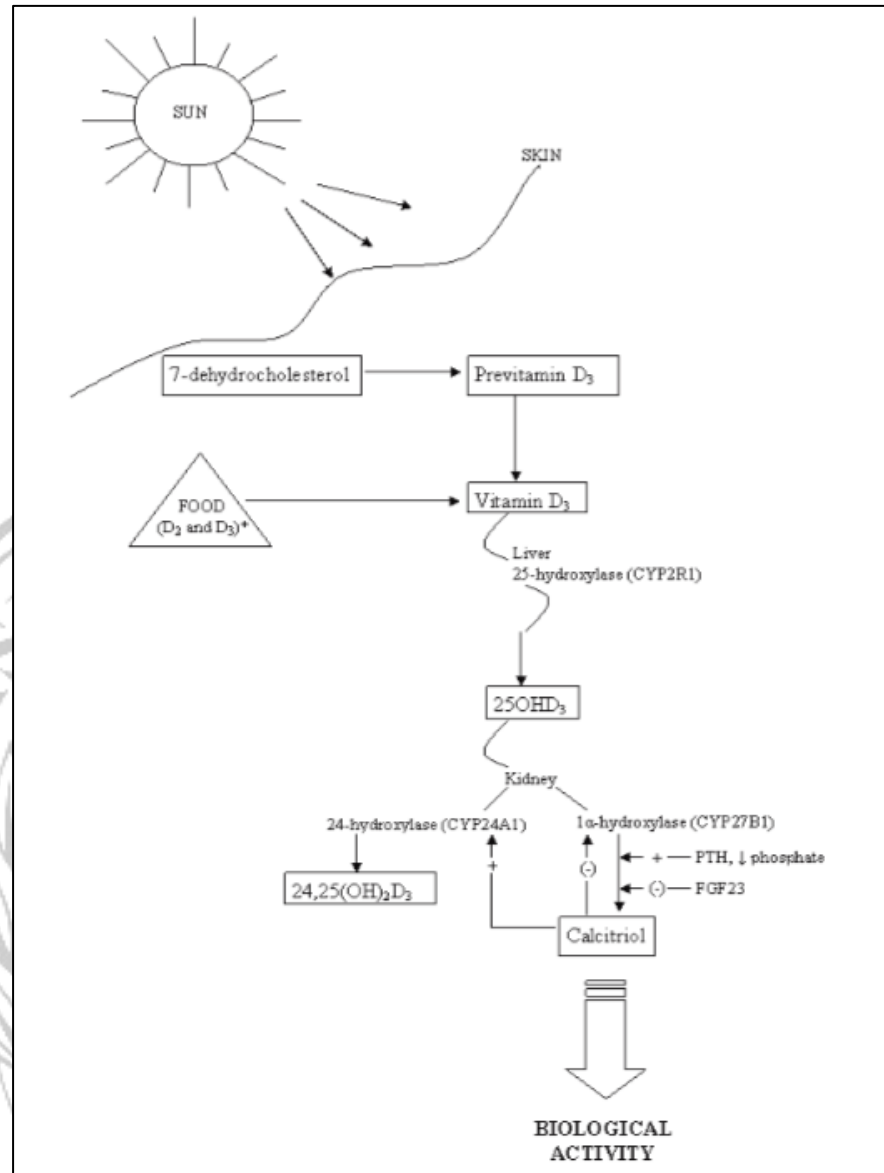
2.3.1 Definisi

Vitamin D yang juga dikenal dengan nama calcsiferol merupakan vitamin larut lemak dan prohormon yang memiliki Dua bentuk utama yaitu vitamin D2 (ergocalciferol) yang sebagian besar dibuat oleh manusia dan ditambahkan ke dalam makanan serta vitamin D3 (cholecalciferol) yang disintesis pada kulit manusia dari 7-dehydrocholesterol dan juga didapatkan dari makanan hewani (Ross, et al., 2011).

Vitamin D bentuk D2 maupun D3 secara biologis tidak aktif hingga mengalami dua reaksi hidroksilasi enzimatis. Reaksi yang pertama terjadi di hati yang dimediasi oleh 25-hydroxylase dan

membentuk 25-hydroxyvitamin D(25(OH)D). Reaksi yang kedua terjadi di ginjal, dimediasi oleh 1α -hydroxylase(CYP27B1) yang membentuk 25(OH)D menjadi hormon biologik aktif disebut calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D). Gen 1α -hydroxylase juga diekspresikan dalam beberapa jaringan ekstra renal, tetapi kontribusinya ke dalam formasi calcitriol masih belum diketahui. 25(OH)D yang merupakan prekursor dari calcitriol adalah bentuk utama Vitamin D yang bersirkulasi dan berikatan secara spesifik dengan plasma pembawa protein yang dikenal sebagai Vitamin D binding protein (DBP). DBP juga mengangkut vitamin D dan calcitriol (Ross, et al., 2011).

Sintesis calcitriol oleh ginjal diatur dengan sangat ketat melalui dua hormon yaitu hormone paratiroid (PTH) dan fibroblast-like growth factor-23 (FGF-23). Setelah sintesis di ginjal, calcitriol berikatan dengan DBP dan ditransportasikan ke organ target. Calcitriol terlibat dalam ekspresi gen pada level transkripsi dan akan berikatan dengan reseptor vitamin D yang terutama terletak pada inti sel target (Ross, et al., 2011).



(Ross, et al., 2011)

Gambar 2.9 Bagan aktivitas, asupan dan sintesis Vitamin D.

2.3.2 Sumber Vitamin D

Sumber asupan vitamin D didapatkan dari makanan dan suplementasi. Terdapat beberapa sumber alami vitamin D termasuk minyak ikan, minyak hati ikan, dan kuning telur. Vitamin D₃ disintesis pada kulit manusia dari 7-dehydrocholesterol dengan

paparan radiasi ultraviolet B (UVB) yang panjang gelombangnya mencapai 290 sampai 320 nm. Produksi vitamin D₃ di kulit dipengaruhi oleh jumlah radiasi UVB yang mencapai dermis dan ketersediaan 7-dehydrocholesterol. Dengan demikian, tingkat sintesis dipengaruhi oleh sejumlah faktor, termasuk musim, pigmentasi kulit, lingkungan tempat tinggal, penggunaan tabir surya, pakaian, dan jumlah kulit yang terpapar matahari. Umur juga merupakan faktor yang mempengaruhi sintesis vitamin D dimana seiring bertambahnya usia, sintesis akan semakin berkurang karena terjadi penurunan kadar 7-dehydrocholesterol dan karena perubahan morfologi kulit (Ross, et al., 2011).

Keracunan vitamin D tidak diakibatkan paparan sinar matahari yang berkepanjangan. Aktivasi termal dari previtamin D₃ pada kulit menimbulkan banyak zat lainnya seperti lumisterol dan tachysterol yang kemudian akan membatasi pembentukan vitamin D₃ itu sendiri. Vitamin D₃ juga dapat diubah menjadi bentuk nonaktif. Individu yang tinggal di kutub selama musim dingin dan awak kapal selam dengan paparan sinar UVB yang sangat terbatas tetap memiliki kadar 25(OH)D yang dapat terdeteksi dalam darahnya, yang mungkin didapatkan dari sumber makanan dan telah disintesis serta disimpan (Ross, et al., 2011).

Di dalam dinding usus, vitamin D, kolesterol, trigliserida, lipoprotein, dan lipid lainnya dibentuk menjadi kilomikron. Fraksi vitamin D yang baru terserap juga diangkut bersama asam amino dan karbohidrat ke dalam sistem porta untuk mencapai hati secara langsung, kemudian vitamin D ini akan ikut bergabung ke dalam kilomikron serta memasuki sirkulasi sistemik melalui jalur limfatik. Lipid kilomikron akan dimetabolisme di jaringan perifer khususnya di jaringan asiposa serta otot skeletal yang kaya akan enzim dan mengekspresikan lipoprotein lipase. Selama proses hidrolisis kilomikron trigliserida fraksi vitamin D yang terdapat dalam kilomikron juga akan dapat terserap oleh jaringan perifer ini. (Ross, et al., 2011).

Vitamin D awalnya merupakan bentuk prohormon yang tidak aktif dan harus dimetabolisme menjadi bentuk hormonal yang aktif sebelum dapat berfungsi. Prohormone ini akan dilepaskan dari kulit atau dari sistem limfatik dan masuk kedalam sirkulasi darah serta dikonversi dihati menjadi 25(OH)D oleh enzim CYP. 25(OH)D ini kemudian berikatan dengan DBP dan bersirkulasi di dalam darah. Saat terjadi kekurangan kadar kalsium (atau kekurangan kadar fosfat) maka 25(OH)D akan dimetabolisme di ginjal oleh 1α -hydroxylase menjadi bentuk yang disebut calcitriol yang merupakan bentuk yang aktif. Metabolisme ini diatur oleh kadar kalsium dan fosfat melalui PTH serta hormon fosfatik (FGF23), yang bertujuan untuk mempertahankan homeostasis kalsium dan fosfat. FGF23 bekerja

menurunkan ekspresi transport sodium fosfat di ginjal dan menurunkan kadar serum calcitriol (Ross, et al., 2011).

Produksi enzim CYP27B1 yang distimulasi oleh PTH merupakan respon terhadap penurunan kalsium. Produksi enzim ini juga distimulasi oleh keadaan hipofosfotemia dari FGF23 akibat ekskresi fosfat di ginjal, walaupun pada kadar yang lebih rendah. Ketika PTH ditekan atau terjadi aktivasi FGF23 oleh osteosit maka kadar 1α -hydroxylase akan menjadi berkurang. Selanjutnya, calcitriol dapat berperan dalam menekan enzim 1α -hydroxylase (CYP27B1), kipun mekanismenya belum sepenuhnya dipahami (Ross, et al., 2011).

Produk metabolisme vitamin D diekskresikan oleh empedu ke feses dan sangat sedikit yang terbuang melalui urin karena terjadi proses penyerapan kembali vitamin D di ginjal. Kelebihan vitamin D dapat mengarah pada keadaan intoksikasi vitamin D atau hipervitaminosis D. Kondisi ini menyebabkan hiperkalsemia dan akhirnya dapat terjadi kalsifikasi jaringan lunak dan menyebabkan kerusakan ginjal dan jantung. Bentuk vitamin D yang menyebabkan intoksikasi adalah 25(OH)D (calcidiol atau calcifediol).

2.3.4 Fungsi dan Fisiologi Vitamin D

Fungsi dominan vitamin D dalam bentuk hormonal (calcitriol atau 1,25-dihidroksivitamin D) adalah meningkatkan kadar kalsium plasma dan fosfat, yang diperlukan untuk mineralisasi tulang. Selanjutnya, peningkatan kalsium plasma juga diperlukan untuk kegiatan di neuromuskular junction serta vasodilatasi, transmisi saraf,

dan sekresi hormon. Calcitriol berfungsi sebagai bagian dari sistem endokrin untuk pemeliharaan kadar kalsium serum dengan meningkatkan plasma kalsium terionisasi ke kisaran normal melalui tiga mekanisme yang berbeda. Mekanisme pertama, yang tidak membutuhkan PTH, adalah peran Calcitriol dalam merangsang penyerapan kalsium dan fosfat secara langsung oleh usus, dimana aktivitas terbesarnya terjadi di duodenum dan jejunum. Pada mekanisme kedua, calcitriol memainkan peran penting dalam mobilisasi kalsium dari tulang, proses ini membutuhkan PTH. Calcitriol menginduksi pembentukan dan aktivasi osteoklas yang berfungsi dalam mobilisasi kalsium dari tulang. Singkatnya, calcitriol memfasilitasi pembentukan osteoklas dengan merangsang sekresi protein yang disebut aktivator reseptor, yang pada gilirannya bertanggung jawab untuk osteoklastogenesis dan resorpsi tulang. Pada mekanisme ketiga, calcitriol bersama dengan PTH menstimulasi reabsorpsi kalsium di tubulus distal ginjal dan memastikan terjadinya retensi kalsium oleh ginjal ketika kalsium diperlukan kembali oleh tubuh (Ross, et al., 2011).

2.3.5 Peran Vitamin D dalam Kehamilan

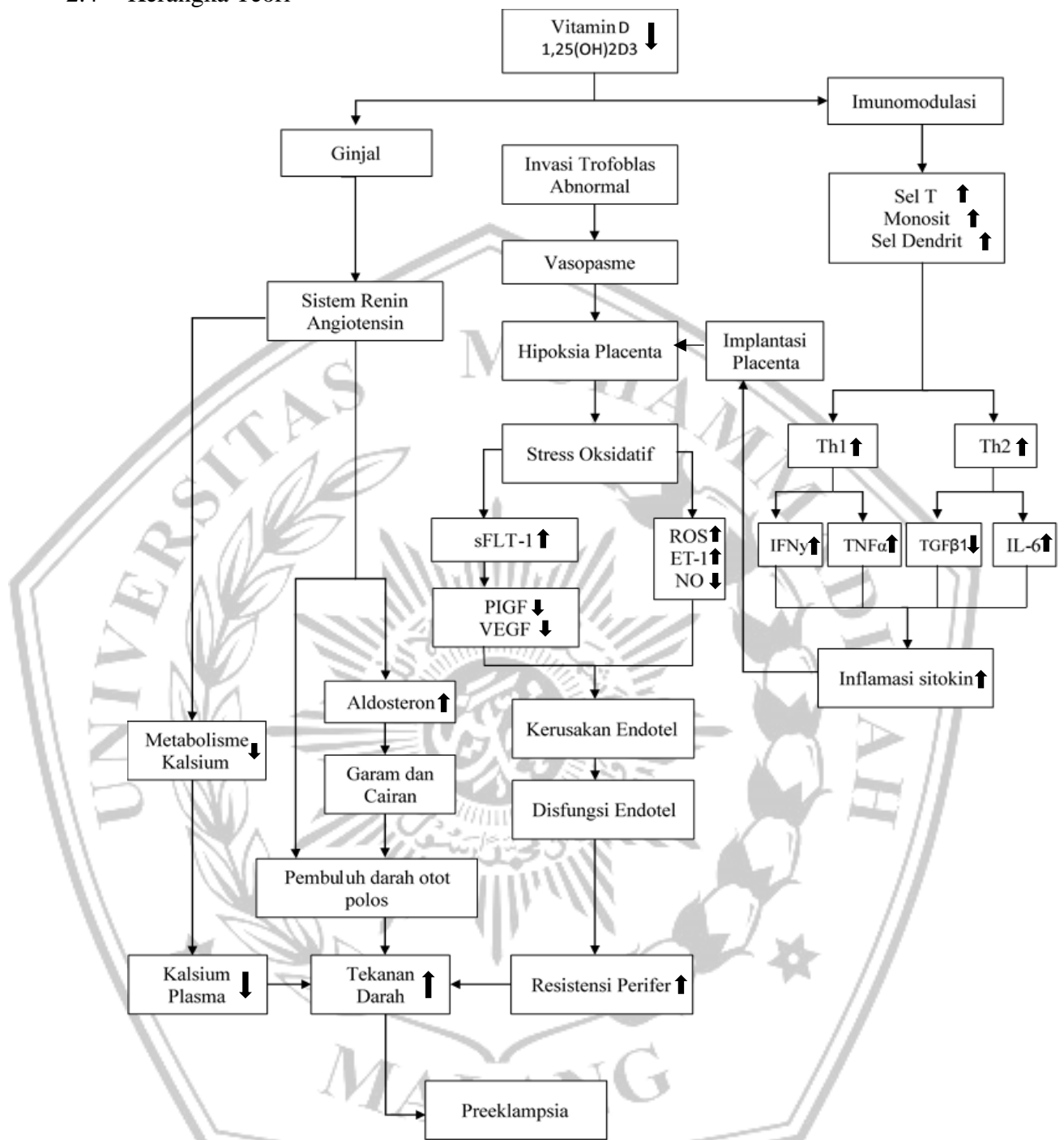
Peran vitamin D dalam kehamilan dan perkembangan janin menjadi fokus perhatian saat ini. Namun, peran vitamin D masih tidak jelas, dan sangat sedikit data yang tersedia mengenai efek nutrisi pada kehamilan dan laktasi. Kadar Calcitriol diketahui meningkat selama kehamilan, namun terdapat faktor lain yang juga merangsang

peningkatan penyerapan kalsium. Sebagian besar bukti menunjukkan bahwa kalsium dipindahkan dari ibu ke janin tanpa membutuhkan Calsitriol. ASI bukan merupakan sumber vitamin D yang signifikan untuk bayi dan tidak berubah kadarnya kecuali dengan pemberian suplementasi paling kurang 2.000 IU / hari. Bukti yang ada menunjukkan bahwa pemberian suplementasi vitamin D tidak mempengaruhi proses resorpsi tulang ibu yang terjadi selama laktasi, atau pemulihan pasca laktasi (Ross, et al., 2011).

2.3.6 Niai Normal

Status vitamin D ditentukan oleh pengukuran kadar 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D). Vitamin D dikatakan adekuat jika kadar 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) lebih dari 50 nmol/L, dinyatakan insufisiensi jika kadarnya antara 30 hingga 50 nmol/L dan jika kurang dari 30 nmol/L dinyatakan sebagai defisiensi (Ross, et al., 2011).

2.4 Kerangka Teori



TNF- α : tumor necrosis factor alfa, IFN γ : Interferon gamma, TGF- β 1: Transforming growth factor beta 1, IL-6: interleukin-6, sFLT-1: soluble fms-like tyrosine kinase 1, PIGF: placental growth factor, VEGF: vascular endothelial growth factor, NO: nitric oxide, ROS: reactive oxygen species (ROS), ET-1: endothelin-1.

Pada preeklampsia tidak terjadi invasi sel – sel trofoblas pada lapisan otot arteri spiralis. Lapisan otot menjadi kaku dan keras, sehingga lumen arteri spiralis mengalami vasospasme, sehingga aliran darah uteroplasenta menurun dan terjadilah hipoksia dan iskemia plasenta. Hal ini menyebabkan stress oksidatif yang berakibat kepada *Soluble fms-like Tyrosine kinase 1* (SFlt-1) meningkat. SFlt-1 berfungsi untuk menghambat aktivitas *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), *Placental Growth Factor* (PlGF), sehingga VEGF & PlGF akan menurun. Stress oksidatif juga menyebabkan ROS akan meningkat, NO yang merupakan vasodilator menurun, dan endothelin-1 yang merupakan vasokonstriktor meningkat. Semua factor ini akan menyebabkan kerusakan pada endotel dan menyebabkan disfungsi pada endotel. Disfungsi endotel membuat resistensi perifer meningkat dan pada akhirnya tekanan darah akan meningkat sampai terjadilah preeklampsia.

peran regulasi vitamin D di dalam tubuh adalah sebagai anti inflamasi dan immunomodulasi yang dapat menekan produksi inflamatori sitokin. Ketika terjadi penurunan 1,25(OH)₂D₃ maka akan terjadi immunomodulasi yang meningkatkan pembentukan Sel T, Monosit, dan Sel dendrit. Hal ini diikuti dengan peningkatan rasio sel T yaitu Thelper 1 / Thelper 2 menyebabkan peningkatan produksi sitokin proinflamasi. Pada sel Thelper1 menyebabkan peningkatan TNF α dan peningkatan INF γ sedangkan pada Thelper 2 menyebabkan peningkatan IL-6 dan penurunan TGFB1. Terjadi peningkatan inflamasi sitokin akan berpengaruh memperburuk implantasi plasenta dan menyebabkan hipoksia plasenta sehingga hal ini akan menyebabkan terjadinya stress oksidatif.

1,25(OH)2D3 menghambat renin di ginjal pada sistem renin angiotensin. Ketika kekurangan 1,25(OH)2D3 maka akan terjadi peningkatan aldosteron yang menyebabkan retensi garam dan cairan. Selain itu juga akan terjadi vasokonstriksi pembuluh darah. Karena hal-hal tersebut, maka akan terjadi peningkatan tekanan darah. Selain itu kekurangan 1,25(OH)2D3 akan mempengaruhi absorpsi kalsium yang usus akan berkurang, sehingga kalsium plasma akan menurun. Ketika kadar kalsium plasma menurun, tingkat kalsium intraseluler meningkat, menyebabkan penyempitan otot halus di pembuluh darah sehingga meningkatkan resistensi vaskular dan menyebabkan tekanan darah sistolik dan diastolik meningkat. Selain itu hal ini juga dapat meningkatkan tekanan darah dengan merangsang hormon paratiroid dan pelepasan renin sehingga kalsium intraseluler meningkat dalam otot polos yang menyebabkan vasokonstriksi pada pembuluh darah.